

⑤

Int. Cl. 2:

**C 07 D 471/04**④ **BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**

A 61 K 31/44



DE 27 55 061 A 1

⑪

**Offenlegungsschrift 27 55 061**

⑫

Aktenzeichen:

P 27 55 061.4

⑬

Anmeldetag:

8. 12. 77

⑭

Offenlegungstag:

15. 6. 78

⑮

Unionspriorität:

⑯ ⑰ ⑱

10. 12. 78 Israel 51092

⑤

Bezeichnung:

Naphthyridinderivate sowie Verfahren zu deren Herstellung

⑦

Anmelder:

ABIC, Ltd., Ramat Gan (Israel)

⑧

Vertreter:

Uexküll, J.-D. Frhr.v., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.;  
 Stolberg-Wernigerode, U. Graf zu, Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.;  
 Suchantke, J., Dipl.-Ing.; Pat.-Anwälte, 2000 Hamburg

⑦

Erfinder:

Simonovitch, Chaim, Dr., Rishon Le Zion (Israel)

DE 27 55 061 A 1

UEXKÜLL & STOLBERG

BESELERSTRASSE 4  
2000 HAMBURG 52

PATENTANWÄLTE

**2755061**

DR. J.-D. FRHR. von UEXKÜLL

DR. ULRICH GRAF STOLBERG

DIPL.-ING. JÜRGEN SUCHANTKE

Abic Ltd.

5 Hayozma Street  
Ramat Gan / Israel

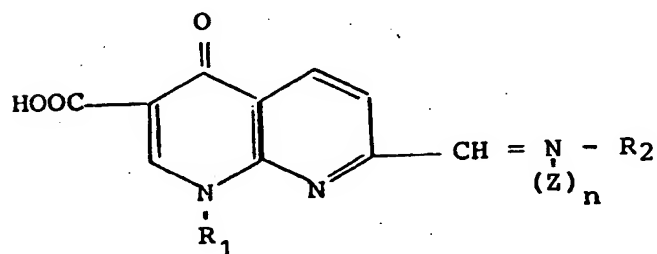
(Prio: 10. Dezember 1976  
IL 51092 - 14599)

Hamburg, 7. Dezember 1977

Naphthyridinderivate sowie Verfahren zu deren Herstellung

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. 3-Carboxy-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine der allgemeinen Formel



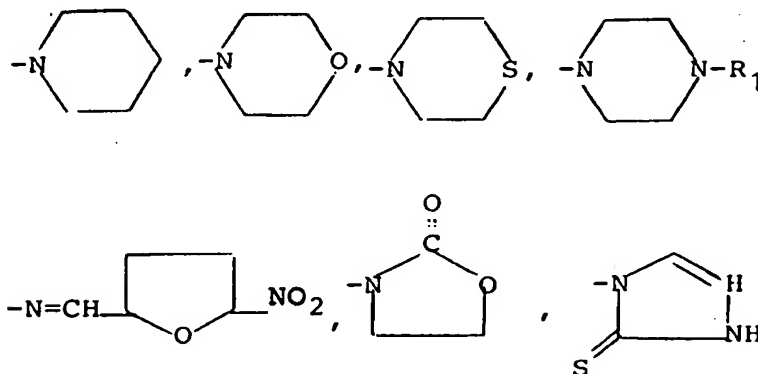
in der  $R_1$  einen gerad- oder verzweigtkettigen Alkylrest mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen oder einen Cycloalkylrest,

809824/0913

ORIGINAL INSPECTED

z Sauerstoff und n 0 oder 1 bedeuten und in der  $R_2$  eine Hydroxylgruppe, ein Phenylrest oder ein Rest der allgemeinen Formeln  $-NHR_1$ ,  $-HN-\overset{\overset{R_4}{\parallel}}{C}-R_3$

(wobei in letzterer  $R_3$  ein gerad- oder verzweigtkettiger Alkylrest mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen oder ein Cycloalkylrest oder ein Rest  $-NH_2$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-OR_1$  oder ein gegebenenfalls durch eine OH- oder  $NO_2$ -Gruppe substituierter Phenylrest ist und  $R_4$  für O oder NH steht),  $-C_6H_4-R_1$ ,  $-C_6H_4-Hal$  (Hal ist ein Halogenatom) oder ein heterocyclischer Rest wie



ist, sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

2. 1-[7(1-Ethyl-3-carboxy-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-2-ylamino)-4-methylpiperazin.HCl.

809824/0913

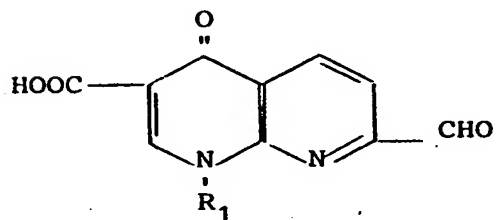
3. 1- $\overline{7}$ (1-Ethyl-3-carboxy-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyriliden-amino) $\overline{7}$ pyrolidin.
4. 1- $\overline{7}$ (1-Ethyl-3-carboxy-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyriliden-amino) $\overline{7}$ morpholin.
5. 1- $\overline{7}$ -(1-Ethyl-3-carboxy-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyriliden-amino) $\overline{7}$ piperidin.
6. 1-Ethyl-3-carboxy-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-7-carboxaldehyd-acethydrazon.
7. 1-Ethyl-3-carboxy-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-7-carboxaldehyd-(4'-hydroxy-phenyl)hydrazon.
8. 1-Ethyl-3-carboxy-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-7-carboxaldehyd-(4'-nitro-phenyl)hydrazon.
9. 1-Ethyl-3-carboxy-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-7-carboxaldehyd(2'-nitro-phenyl)hydrazon.
10. 1-Ethyl-3-carboxy-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-7-carboxaldehyd-ethyl-carbazon.
11. 1-Ethyl-3-carboxy-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-7-carboxaldehyd-thio-carbohydrazon.

809824/0913

12. 1- $\overline{7}$ -1-Ethyl-3-carboxy-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyrili-  
den-amino $\overline{7}$ -2-mercapto-1,3,5-triazol.
13. N- $\overline{7}$ (1-Ethyl-3-carboxy-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyrili-  
den $\overline{7}$ -N<sup>1</sup>- $\overline{2}$ (5-nitrofuryliden) $\overline{7}$ -azin.
14. 1-Ethyl-3-carboxy-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-7-  
carboxaldoxim.
15. 1-Ethyl-3-carboxy-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-7-  
carboxaldehyd-semi-carbazon.
16. 1- $\overline{7}$ -(1-Ethyl-3-carboxy-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyrili-  
din-amino $\overline{7}$ guanidin.
17. 1-Ethyl-3-carboxy-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyrilidin-7-  
carboxaldehyd-carbohydrazon.
18. 1- $\overline{7}$ -(1-Ethyl-3-carboxy-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyrili-  
den-amino $\overline{7}$ oxazolidon.
19. 1-Ethyl-3-carboxy-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-7-  
carboxaldehyd-( $\beta$ -hydroxyethyl)nitron.
20. 1-Ethyl-3-carboxy-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-7-  
carboxaldehyd(N-ethyl)hydrazin.

809824/0913

21. 1-Ethyl-3-carboxy-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-7-(phenyl-amino)carboxaldehyd.
22. 1-Ethyl-3-carboxy-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-7-[(4-ethoxy-phenylamino)]carboxaldehyd.
23. 1-Ethyl-3-carboxy-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-7-carboxaldoxim.
24. Verfahren zur Herstellung der 3-Carboxy-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine gemäß den Ansprüchen 1 bis 23, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel



in welcher  $R_1$  die gleiche Bedeutung wie in Anspruch 1 hat, in einem inerten Lösungsmittel mit einer Verbindung der allgemeinen Formel  $NH_2R_2$ , in welcher  $R_2$  die gleiche Bedeutung hat wie in Anspruch 1, umsetzt.

809824/0913

25. Verfahren gemäß Anspruch 24, dadurch gekennzeichnet, daß man die Umsetzung in einem Alkohol, vorzugsweise Ethanol oder einem Ethanol/Wasser-Gemisch und gegebenenfalls in Gegenwart einer Säure durchführt.
26. Verfahren gemäß den Ansprüchen 24 oder 25, dadurch gekennzeichnet, daß man die Umsetzung bei einer Temperatur im Bereich von 20°C bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels und/oder des Amins durchführt.
27. Verfahren gemäß den Ansprüchen 24 bis 26, dadurch gekennzeichnet, daß man die erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I durch Reaktion mit einer geeigneten Base in ein physiologisch verträgliches Salz überführt.
28. Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einer Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 als aktiver Wirkstoff.
29. Arzneimittel gemäß Anspruch 28, dadurch gekennzeichnet, daß es ferner pharmazeutisch geeignete Bindemittel, Streckmittel, Träger, Emulgiermittel, Lösungsmittel, andere therapeutisch aktive Wirkstoffe sowie sonstige übliche Zusätze enthält.

809824/0913

2755061

- 7 -

30. Arzneimittel gemäß den Ansprüchen 28 oder 29, dadurch gekennzeichnet, daß es in Form von Tabletten, Kapseln, Ampullen, Suppositorien, Suspensionen oder Lösungen vorliegt.
31. Futtermittel oder Beifuttermittel, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einer Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß Patentanspruch 1.

809824/0913



Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige 3-Carboxy-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine entsprechend der vorstehend in Patentanspruch 1 gegebenen Definition.

Einige Verbindungen der allgemeinen Formel II (vergl. vorstehend Patentanspruch 24), in der  $R_1$  dieselbe Bedeutung wie in der allgemeinen Formel I hat, sind bereits aus der US-PS 3 404 153 bekannt. Auch die pharmazeutischen Eigenschaften von einigen Verbindungen gemäß Formel II sind bekannt, doch sind ihre antibakteriellen Eigenschaften nicht befriedigend.

Es wurde nunmehr überraschend gefunden, daß Verbindungen der allgemeinen Formel I eine bessere antibakterielle Aktivität besitzen als die Verbindungen der Formel II. Darüber hinaus besitzen die Verbindungen eine überraschende Aktivität gegen Pilze sowie gegen Protozoen.

Einige der Verbindungen der Formel I zeigen in vivo eine bedeutende Aktivität gegen gram-negative Bakterien, z.B. E. Coli und Proteus mirabilis 333 bei Mäusen sowie gegen durch E. Coli verursachte Infektionen des Urogenitaltraktes bei Mäusen, wenn man die Verbindungen kurze Zeit in einer Dosis von 100 mg/kg

009824/0913

je Tag verabreicht. Darüber hinaus zeigen einige der Verbindungen subkutan eine niedrige akute Toxizität ( $LD_{50}$  in der Größenordnung von 800 mg/kg) im Vergleich mit der  $LD_{50}$  von Nalidixinsäure, welche etwa 500 mg/kg beträgt.

Die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I können als solche verabreicht werden, doch finden sie im allgemeinen als aktiver Bestandteil einer Zusammensetzung, d.h. in Form von Tabletten, Kapseln, Ampullen, Suppositorien, Suspensionen oder Lösungen Verwendung. Diese Zusammensetzungen werden in herkömmlicher Weise hergestellt, d.h. durch Zugabe eines pharmazeutisch geeigneten Bindemittels, Streckmittels, Trägers, Emulgiermittels, Lösungsmittels, anderer Wirkstoffe und sonstiger bekannter Zusätze.

Darüber hinaus können die neuen Verbindungen gemäß der allgemeinen Formel I auch als Futterzusatz oder als Bestandteil eines Futtermittels Verwendung finden. Die Salze der Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich weiterhin in Wasser lösen und können sowohl Warmblütern als auch Kaltblütern im Trinkwasser zugeführt werden.

Gegenstand der Erfindung ist darüber hinaus ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, bei welchem eine Verbindung der allgemeinen Formel II mit

809824/0913

einer Verbindung der allgemeinen Formel  $\text{NH}_2\text{R}_2$  umgesetzt wird, wobei  $\text{R}_2$  die oben angegebene Bedeutung hat. Die Umsetzung wird in einem inerten Lösungsmittel, vorzugsweise einem Alkohol, z.B. Ethanol oder einem Ethanol/Wasser-Gemisch durchgeführt, wobei gewünschtenfalls eine Säure zugegen sein kann. Die Temperatur liegt vorzugsweise im Bereich zwischen etwa  $20^\circ\text{C}$  und der Siedetemperatur des Lösungsmittels und/oder des Amins.

Zur näheren Erläuterung der Erfindung sollen die nachfolgenden Beispiele dienen, auf welche die Erfindung jedoch nicht beschränkt ist. Alle Temperaturen sind in  $^\circ\text{C}$  angegeben. Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

#### Beispiel 1

In einen mit einem wirksamen mechanischen Rührer, einem Rückflußkühler und einem Tropftrichter versehenen 100 ml Dreihalskolben wurden 7,95 g 1-Amino-4-methylpiperazin in 100 ml absolutem Ethanol gegeben. 15,3 ml konzentrierte Salzsäure wurden zugefügt, so daß das Hydrochlorid ausgefällt wurde. Das Rühren wurde 15 Minuten lang bei Zimmertemperatur fortgesetzt.

In einem weiteren, ebenfalls mit einem wirksamen mechanischen Rührer versehenen Dreihalskolben wurden 15,6 g 1-Ethyl-7-formyl-3-carboxy-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin in 100 ml absolu-

809824/0913

tem Ethanol suspendiert. Die Aminopiperazinsalz-Suspension wurde in einem Anteil zugesetzt, und das Gemisch wurde unter Rühren zum Rückfluß erhitzt.

Kurze Zeit nach Beginn des Erhitzens lösten sich die Verbindungen größtenteils auf, und danach begann das Produkt auszufallen. Es wurde 3 Stunden lang weiter am Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde die heiße Lösung filtriert, wobei 9,4 g (1-(7-(1-Ethyl)-3-carboxy-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyliden-amino))-4-methyl-piperazin.HCl, Fp. 288°C erhalten wurden. Das Produkt wurde mehrere Male mit heißem Ethanol (95 %) gewaschen, ohne daß sich der Schmelzpunkt änderte.

Bei der Untersuchung in vitro unter Anwendung üblicher standardisierter mikrobiologischer Testmethoden wurde gefunden, daß die Verbindung eine breite antibakterielle Wirksamkeit besitzt, wie insbesondere die in Tabelle 1 enthaltenden Werte für die minimale Hemmkonzentration (MHK) zeigen.

Tabelle 1

<u>Mikroorganismus</u>	<u>MHK in µg/ml</u>
Staph. aur.	5
Shig.boydii	12
Shig.flex	6
Salm.typh.	10
E.Coli	0,5-2
Klebsiella	12
Proteus mirab. 3333	25
Pseud.aur.	100
Herrela	25

809824/0913

Es wurde gefunden, daß die Verbindung eine bedeutende in vivo Aktivität gegen systemische E. Coli-Infektionen bei Mäusen aufweist, wenn man sie per os in einer Dosis von nur 100 mg/kg je Tag verabreicht.

Die Verbindung zeigte ferner eine Schutzwirkung gegen experimentelle Pyelonephritis (verursacht durch E.Coli) bei Mäusen bei einer Dosierung von 100 mg/kg je Tag während 3 Tagen. Die akute subkutane Toxizität (LD<sub>50</sub>) bei Mäusen liegt in der Größenordnung von 800 mg/kg.

Die Verbindung zeigte Aktivität gegen resistente Stämme von E.Coli, wie die Werte der Tabelle 2 zeigen.

Tabelle 2

095 <sup>xx)</sup>	091 <sup>xx)</sup>	096 <sup>xx)</sup>	8090 <sup>x)</sup>	8097 <sup>x)</sup>	E.Coli-Stamm
1,2	5	2		25	Beispiel 1
			200	500	Nalidixinsäure

x) resistent gegen Nalidixinsäure

xx) resistent gegen Streptomycin

809824/0913

Beispiel 2

In der gleichen Weise, wie in Beispiel 1 beschrieben, wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

- a. 1-[7-(1-Ethyl-3-carboxy-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-2-amino)]pyrrolidin, Fp. 285°C.
- b. 1-[7-(1-Ethyl-3-carboxy-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-2-amino)]morpholin, Fp. 250°C. Diese Verbindung zeigt in vivo fungizide Wirksamkeit gegen C.albicans bei einer Konzentration von 25 µg/ml.
- c. 1-[7-(1-Ethyl-3-carboxy-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-2-amino)]piperidin, Fp. 250°C.

Beispiel 3

Eine Mischung von 2 g 7-Formyl-3-carboxy-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin und 0,51 g Acethydrazid in 20 ml Ethanol wurde 1 1/2 Stunden lang unter Rühren zum Rückfluß erhitzt. Das Gemisch wurde abgekühlt, und die Feststoffe wurden abfiltriert und mit etwas Ethanol gewaschen sowie bei Zimmertemperatur getrocknet. Nach mehrmaligem Waschen mit heißem Cellosolv und Dimethylformamid wurden 2 g 1-Ethyl-3-carboxy-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-7-carboxaldehyd-acethydrazon, Fp. 300°C erhalten.

809824/0913

Die mikrobiologische Untersuchung der Verbindung nach Standardmethoden zeigte eine breite antibakterielle Wirksamkeit, vergl. die in Tabelle 3 enthaltenen Werte.

Tabelle 3

<u>Mikroorganismus</u>	<u>MHK in /ug/ml</u>
Staph. aur.	6
Shig. boydii	12
Shig. flex.	12
Salm.typh.	50
E.Coli	6-12
Klebsiella	25
Prot.mirab. 3333	12
Pseud.aur.	100
Herella	50

Die Verbindung zeigte eine Schutzwirkung gegen experimentelle Pyelonephritis (verursacht durch E.Coli) bei Mäusen in einer Dosierung von 100 mg/kg je Tag über 3 Tage.

Beispiel 4

Eine Mischung aus 2,5 g 1-Ethyl-7-formyl-3-carboxy-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin und 1,5 g 4-Hydroxybenzoesäurehydrazid

809824/0913

gelöst in 50 ml Ethanol wurde 2 Stunden lang zum Rückfluß erhitzt. Die Feststoffe lösten sich zu Beginn des Erhitzens und kristallisierten später aus. Die Suspension wurde dann abgekühlt, und die Feststoffe wurden abfiltriert und bei Zimmertemperatur getrocknet. Nach mehrmaligem Waschen mit Dimethylformamid wurden 2 g 1-Ethyl-3-carboxy-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-7-carboxaldehyd-(4'-hydroxyphenyl)hydrazon, Fp. 300° erhalten.

Die Verbindung ließ sich für in vitro Untersuchungen nur schwer in Lösung bringen, zeigte jedoch bei einer Dosis von 50 µg/ml Aktivität gegen E.Coli.

#### Beispiel 5

In der gleichen Weise, wie in Beispiel 4 beschrieben, wurden folgende Verbindungen hergestellt:

- a. 1-Ethyl-3-carboxy-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-7-carboxyaldehyd-(4-nitro-phenyl)hydrazon, Fp. 290°.
- b. 1-Ethyl-3-carboxy-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-7-carboxyaldehyd(2'-nitro-phenyl)hydrazon, Fp. 250°.



Beispiel 6

1 g Ethylcarbazat und 2,5 g 1-Ethyl-7-formyl-3-carboxy-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin wurden in 25 ml Methanol suspendiert. Einige Tropfen konzentrierte Salzsäure wurden zugegeben, und das Gemisch wurde gerührt, worauf 3 Stunden lang zum Rückfluß erhitzt wurde. Anschließend wurde das Gemisch über Nacht bei Zimmertemperatur gerührt, und die gebildeten Feststoffe wurden abfiltriert und bei Zimmertemperatur getrocknet. Umkristallisation aus Dimethylformamid/Wasser gab 1 g 1-Ethyl-3-carboxy-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-7-carboxaldehyd-ethylcarbazon, Fp. 270° (Zers.).

Die Verbindung zeigte eine in vitro Aktivität gegen E.Coli und C.albicans bei Konzentrationen von 25 bzw. 50 µg/ml.

Beispiel 7

In der gleichen Weise, wie in Beispiel 6 beschrieben, wurden folgende Verbindungen hergestellt:

- a. 1-Ethyl-3-carboxy-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-7-carboxaldehyd-thio-carbohydrazon, Fp. 240°.
- b. 1-[1-Ethyl-3-carboxy-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyliden-amino]72-mercapto-1,3,5-triazol, Fp. 200°.

809824/0913

Beispiel 8

1,5 g 5-Nitrofurylhydrazon und 2,5 g 1-Ethyl-7-formyl-3-carboxy-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin wurden in 20 ml Ethanol suspendiert, und das Gemisch wurde 1 Stunde lang zum Rückfluß erhitzt. Die Lösung wurde abgekühlt und filtriert. Durch Umkristallisieren des Produktes aus Nitromethan wurden 2 g N-[7(1-Ethyl-3-carboxy-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyriliden)-N-(2-nitrofuryliden)]-azin, Fp. 245° erhalten.

Die mikrobiologische in vitro Untersuchung der Verbindung nach Standardmethoden zeigte eine breite antibakterielle Wirksamkeit, vergl. die Werte in Tabelle 4.

Tabelle 4

<u>Mikroorganismus</u>	<u>MHK in ,ug/ml</u>
Staph.aur.	12,5
Shig. boydii	12
Shig. flex	25
E.Coli	6
Salm.	25
Klebs.	25
Pseud.aur.	200
Herella	25
C.albicans	25

809824/0913

Die Verbindung zeigte ferner in vitro Aktivität gegen Trichomonas Vaginalis bei einer Konzentration von 1,ug/ml.

Ferner wurde gefunden, daß die Verbindung bedeutende in vivo Aktivität gegen experimentelle Pyelonephritis (verursacht durch E.Coli) bei Mäusen bei einer Dosierung 100 mg/kg/Tag während 3 Tagen zeigt.

#### Beispiel 9

100 mg 1-Ethyl-7-formyl-3-carboxy-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin wurden in 5 ml Methanol suspendiert. Das Gemisch wurde gerührt und zum Rückfluß erhitzt. Zu dieser Suspension wurden 30 mg Hydroxylaminhydrochlorid gelöst in 1 ml Wasser zugesetzt. Das Gemisch wurde 1 Stunde lang auf Rückflußtemperatur erhitzt, abgekühlt und filtriert, worauf die Feststoffe mit kalter verdünnter Ammoniaklösung gewaschen wurden. Umkristallisieren aus Dimethylformamid und Wasser ergab 1-Ethyl-3-carboxy-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-7-carboxaldoxim, Fp. 270°.

Die mikrobiologische in vitro Untersuchung der Verbindung nach Standardmethoden zeigte eine breite antibakterielle Wirksamkeit, vergl. Tabelle 5.

809824/0913

Tabelle 5

<u>Mikroorganismus</u>	<u>MHK in <math>\mu</math>g/ml</u>
Staph.aur.	12,5
Shig.boydii	1,5
Shig.flex	1,5
Salm.typh.	12
E.Coli	1,5
Klebs	6
Proteus mirabilis 3333	3
Pseud.aur.	200
Herella	6

Es wurde weiterhin gefunden, daß die Verbindung eine bedeutend in vivo Aktivität gegen eine durch E.Coli verursachte systemische Infektion bei Mäusen hat, wenn man sie in einer Dosierung von 100 mg/kg/Tag während 3 Tagen anwendet.

Beispiel 10

In der gleichen Weise, wie in Beispiel 9 beschrieben, wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

- a. 1-Ethyl-3-carboxy-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-7-carboxaldehyd-semicarbazon, Fp. 305°.
- b. 1-[7(1-Ethyl-3-carboxy-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-7-amino)]-guanidin, Fp. 270°.

809824/0913

- c. 1-Ethyl-3-carboxy-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-7-carboxaldehyd-carbohydrazon, Fp. 285°.
- d. 1- $\overline{7}$ -(1-Ethyl-3-carboxy-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-7-oxazolidon, Fp. 300°.

#### Beispiel 11

167 mg N-(Hydroxyethyl)hydroxylaminooxalat wurden in 5 ml Wasser gelöst, und 167 mg Natriumbicarbonat wurden zugesetzt, worauf das Gemisch 5 Minuten lang bei Zimmertemperatur gerührt wurde. 271 mg 1-Ethyl-7-formyl-3-carboxy-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin wurden in einer Portion zugefügt, und das Gemisch wurde 24 Stunden lang bei Zimmertemperatur gerührt. Die erhaltenen Feststoffe wurden abfiltriert und aus Dimethylformamid und Wasser umkristallisiert, wodurch 120 mg 1-Ethyl-3-carboxy-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-7-carboxaldehyd-(8-hydroxyethyl)nitron, Fp. 230° erhalten wurden.

Die Verbindung weist gegen E.Coli eine MHK von 12,5 µg/ml auf.

#### Beispiel 12

In der gleichen Weise, wie in Beispiel 11 beschrieben, wurde, ausgehend von Ethylhydrazinoxalat 1-Ethyl-3-carboxy-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-7-carboxaldehyd-(N-ethyl)hydrazon, Fp. 230° hergestellt.

809824/0913

Beispiel 13

250 mg 1-Ethyl-7-formyl-3-carboxy-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin und 200 mg Anilin wurden zu 10 ml wasserfreiem Ethanol zugegeben. Wenige Tropfen konzentrierte Salzsäure wurden anschließend zugefügt, und das Gemisch wurde 12 Stunden lang zum Rückfluß erhitzt. Die erhaltenen Feststoffe wurden abfiltriert und mit wenig Ethanol gewaschen. Durch Umkristallisieren aus Nitromethan wurden 200 mg 1-Ethyl-3-carboxy-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-7-(phenylen-amino)carboxaldehyd, Fp. 290°, erhalten.

Die Verbindung zeigte gegen E.Coli und C.albicans eine MHK von 12,5 µg/ml.

Beispiel 14

Auf die gleiche Weise, wie in Beispiel 13 beschrieben, wurden folgende Verbindungen hergestellt:

- a. 1-Ethyl-3-carboxy-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-7-  
/[4-ethoxy-phenylamino]carboxaldehyd, Fp. 270°.
- b. 1-Ethyl-3-carboxy-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-7-  
carboxaldehyd-phenylnitron, Fp. 230°.

Das Nitron wies gegen E.Coli eine MHK von 12,5 µg/ml auf.

809824/0913

Beispiel 15

250 g 1-Ethyl-3-carboxy-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-7-carboxaldoxim wurden mit 80 g Lactose und 8 g Kieselsäure (Aerosil) gemischt, worauf das Gemisch mittels einer geeigneten Vorrichtung in Kapseln abgefüllt wurde. Jede Kapsel enthielt somit eine Füllung von 338 mg.

Beispiel 16

500 g	1-[7'-(1'-Ethyl-3'-carboxy-4'-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyriliden-amino)]-4-methylpiperazin
100 g	Maisstärke
15 g	Magnesiumstearat und
10 %	Stärkepaste

wurden wie folgt zusammengegeben. 10 % Stärkepaste wurden hergestellt und zur Granulierung der aktiven Wirkstoffe verwendet. Das Granulat wurde durch ein Sieb Nr. 12 aus rostfreiem Stahl gedrückt und in einem Colton-Ofen 8 Stunden lang getrocknet. Das getrocknete Granulat wurde durch ein rostfreies Sieb von 20 mesh passiert. Die vorgesiebte (Sieb von 60 mesh) Maisstärke und das Magnesiumstearat wurden 10 Minuten lang in einer Mischvorrichtung vermengt, worauf das Gemisch entnommen und unter Verwendung geeigneter Stanzwerkzeuge zu Tabletten von 620 mg verarbeitet wurde.

809824/0913

Beispiel 17

Es wurde folgende Rezeptur zusammengestellt:

7 g 1-(7'-(1'-Ethyl-3'-carboxy-4-oxo-1,4-dihydro-naphthyliden-amino))-4-methyl-piperazin  
1 g hydratisiertes Aluminiumsilikat (Vee gum)  
0,2 g Methyl-p-hydroxybenzoat  
0,02 g Propyl-p-hydroxybenzoat  
0,15 g Natriumsaccharin  
9,5 g Aroma- und Farbstoffe  
aufgefüllt mit destilliertem Wasser auf 100 ml.

Die empfohlene Dosis per os beträgt 1 Teelöffel der Suspension  
(5 ml entsprechen 350 mg des aktiven Wirkstoffes).

Beispiel 18

Die folgenden Bestandteile wurden zusammengegeben:

15,00 g	1-[7-(1-Ethyl-3-carboxy-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthylidenamino)-4-methylpiperazin, Fp. 285°
100,00 g	Rohrzucker
885,00 g	Sojabohnenrückstände (nach der Extraktion)
1000,00 g	Gesamtgewicht

809824/0913



2755061

- 24 -

Die Bestandteile wurden gründlich vermischt, und das erhaltene Gemisch diente als Futterzusatz, wobei die jeweils gewünschte Menge einem beliebigen Futtermittel zugefügt werden kann. Beispielsweise kann ein derartiges Futtermittel folgende Bestandteile enthalten:

<u>Bestandteile</u>	<u>g</u>
Alfalfamehl	50
gelber Mais	1225
Glutenmehl	50
tierisches Fett	40
getrocknetes Braumalz in Körnern	25
Fischmehl	100
Austernschalen	15
Geflügelfütterzusätze	100
Sojabohnenmehl	380
Salz	5
Dicalcium	15
Vitamingemisch	5
Mischung von Spurenelementen	0,5
Gesamtgewicht	<u>2000,5</u>

Das obige Futterzusatzmittel wird den gut gemischten Bestandteilen des Futters zugesetzt.

ugs:bü

809824/0913

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**